

Title	牛甲状腺薄片を用いる甲状腺刺戟ホルモンの生物学的測定法(Abstract_要旨)
Author(s)	小塚, 健恒
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	1964-03-23
URL	http://hdl.handle.net/2433/211225
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

【147】

氏 名	小 塚 健 恒
	こ づか けん ごう
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 119 号
学位授与の日付	昭 和 39 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	牛甲状腺薄片を用いる甲状腺刺激ホルモンの生物学的測定法

論文調査委員 (主 査) 教 授 三 宅 儀 教 授 前川孫二郎 教 授 脇 坂 行 一

論 文 内 容 の 要 旨

下垂体ホルモンの一つ TSH は視床下部の支配をうけ、さらに甲状腺の肥大、甲状腺ホルモンの分泌促進等の作用をもっているが、TSH の化学的定量は現在なお困難で、その測定にはもっぱら生物学的測定法が用いられ、この生物学的的方法については幾多の報告があるが未だ充分な感度、精度、特異性を有する方法はない。

著者は P^{32} を用いる方法が特異性の点ですぐれていることより、 P^{32} を用いる in vitro 法である Florsheim 等の方法の感度、精度の向上を計るべく、その基礎的諸条件を種々吟味し、次のごとき方法を確立した。

すなわち実験に使用する牛甲状腺は特に生後 1 週間以内の幼若子牛甲状腺を用い、甲状腺薄片は $60 \pm 5\text{mg}$ の範囲で可及的速かに調整するを旨とし、培養液としては Krebs-Ringer bicarbonate buffer に 10^{-3}M の割合で methiosil を TSH の stabilizer として添加せるものをおおよそ 2.0ml を用いた。また磷脂質の抽出には methanol および methanol-ether (3:1) を用いた。薄片調整までの全操作はすべて 5°C の恒温室内で行ない、Wahlburg 氏振盪装置により振盪培養し、ゲフェースは各点 4 個宛用いた。以上の方法により TSH の最小検出可能量 0.5m U.S.P 単位/ml 、精度指数の中等値 0.25 を得た。本法は P^{32} を用いる TSH の生物学的測定法の中では最もすぐれた感度をもつもので下垂体等多量の TSH を含むものの測定に適するが、なお流血中の TSH 測定には不十分である。

よって著者は次に Bakke 等の牛甲状腺薄片重量減少抑制法を検討し、Bakke の原法に従えば予期の成績が得られないことから次のごとき方法を確立した。すなわち実験に用いる牛甲状腺薄片としては P^{32} を用いる方法と同様、生後 1 週間以内の幼若子牛甲状腺を用い、その中心部より $40 \pm 5\text{mg}$ の可及的均一な薄片を切り出し、薄片の重量安定を円滑に行なわしめるため、大型シャーレに収納した脚付ステンレスの網の上に Krebs-Ringer phosphate buffer に充分浸した濾紙を戴せ、この上に上記のごとく調整しよく Krebs-Ringer phosphate buffer にて洗浄した均一な薄片を並べて余分の水分の滴下を行なわしめ、また薄片を torsion balance で秤量する際、使用するパラフィン紙の同一部分を使用しないようにしかつ附着

せる水分の重量を秤量値より除外した。さらに P^{32} を用いる方法と同様、甲状腺薄片調整完了までの全操作は 5°C の恒温室内で行なった。以上の方法により薄片 4 個宛使用の場合、最小検出可能量 $<0.01\text{m U.S.P. 単位/ml}$ 精度指数の中等値 0.22 を得た。本法における牛アルブミンの TSH 活性抑制作用は、牛アルブミンの濃度が 1% にて 3% の抑制が見られるに過ぎず、このことより人血清を 5 倍程度に稀釈する場合の TSH 活性抑制作用はこれと同程度と考えられる。さらに本法がすぐれた再現性、特異性を有することを確認した。

著者の P^{32} を用いる *in vitro* bioassay によれば牛下垂体 1 個分の TSH 含量は 2.16 U.S.P. 単位であり、重量法によるそれは 1.31 U.S.P. 単位であった。体重 80~120g のウイスター系雌性白鼠 1 匹分の下垂体 TSH 含量は P^{32} を用いる方法によれば 106m U.S.P. 単位であり、単位下垂体重量当りの TSH 活性は牛の 0.42m U.S.P. 単位/mg に対し白鼠では 22m U.S.P. 単位/mg と遙かに高値を示した。甲状腺を手術的に剔出したウイスター系雌性白鼠では、術後 40 日に下垂体および血中の TSH 量が対照群に比して有意の増加を示し、甲状腺剔出が下垂体の TSH 分泌促進を招来することを知った。

正常人血清中の TSH 量については、成人男女おのおの 7 名の測定値より、男子では $0.087 \pm 0.076\text{m U.S.P. 単位/ml}$ 、女子では $0.100 \pm 0.075\text{m U.S.P. 単位/ml}$ 、高年男女おのおの 5 名の測定値より、50 才以上の男子では $0.050 \pm 0.031\text{m U.S.P. 単位/ml}$ 、45 才以上の女子では $0.048 \pm 0.033\text{m U.S.P. 単位/ml}$ を得た。すなわち正常成人では女子がやや高値を示したが、高年者では男女間にほとんど差を認めず、ともに成人に比して低値を示した。次に甲状腺機能亢進患者 7 例中 1 例に有意の高値、1 例に有意の低値、他の 5 例に正常値を認めた。すなわち甲状腺機能亢進像を示すものには中枢性のものと甲状腺原発のもの、他に甲状腺の TSH に対する反応性の亢進せるものがあることを示している。甲状腺機能低下例 4 例中 2 例に TSH 高値、1 例は正常値、 I^{131} 治療後の 1 例は正常低値を示した。TSH 高値を示した 2 例は甲状腺原発の機能低下例と考えられるが、 I^{131} 治療後 TSH 値が低下した例ではその理由が不明であった。軽度の単純性甲状腺腫の 1 例および亜急性性甲状腺炎の 1 例では正常範囲の TSH 値を示した。両側副腎皮質増殖によるクッシング症候群の 1 例では TSH 著明高値、左副腎皮質腺腫によりクッシング症候群を呈した 1 例では正常高値を示した。前者では当然高値が予想されるが、後者では cortison が直接甲状腺機能を低下せしめたため、二次的に下垂体の TSH 分泌を促進せることを示唆する。さらにアクロメガリーの軽症の 1 例では正常値、神経性食思不振症およびシモンズ氏病の各 1 例では正常低値を示した。また下垂体腺腫剔出後、汎下垂体機能低下を来した 1 例では正常最下界を示し、13 才の下垂体性侏儒症の 1 例で低値、尿崩症の 1 例では正常低値を示した。

視床下部および甲状腺の機能は TSH 分泌に重要な影響を与えるもので、したがって TSH の測定は甲状腺疾患の診断に、またその病態生理の解明に重要な手がかりを与え、さらに他の内分泌疾患において下垂体機能を窺知する上にもきわめて重要である。

論文審査の結果の要旨

下垂体甲状腺刺激ホルモン (TSH) の生産分泌の検索は甲状腺疾患の成因および病態生理の追究に重要なものであり、その測定法についても諸種の難点が存在する。著者は牛甲状腺薄片をもちいる方法に関

して、下垂体 TSH 含量測定法として P^{32} 摂取能を in vitro にて追究する方法を、また血中 TSH 測定法としては薄片重量法についてそれぞれ精度の高い方法を考案した。これらの方法によって白鼠の下垂体および血中の TSH 量が甲状腺切除によって増加することを証明し、正常人血中 TSH 量は成年女性では男性のそれよりも高いが、老年者では両性間の差がなく、ともに成年者より低いことを証明した。TSH 分泌放出にもっとも重要な影響をあたえる視床下部および甲状腺の機能に直接または間接に変移をおこさしめる諸疾患者の血中 TSH 値を測定して、それぞれ意義深い成績を得たほかに、甲状腺機能亢進症患者血中の TSH 値の変移の多様なことを確かめ、TSH 過剰分泌が病因的な意義をもつ中枢性機能亢進症の存在することを推断した。以上の研究は甲状腺機能異常の病態の解明に貢献し、甲状腺疾患の診断に寄与するところが多い。

したがって本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。